DIE
LEUCYL-LEUCINE UND IHRE ANHYDRIDE.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

GENEHMIGT

VON DER PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN.

ACAD.
LOCO.BAT.
BIBL.

Von

Arthur H. Koelker
aus Toledo, Ohio (U. S. A.).

Tag der Promotion: 29. Februar 1908.

114

Referenten:
Prof. Dr. E. Fischer.
Prof. Dr. W. Nernst.

Buchdruckerei A. W. Schade, Berlin N., Schulzendorferstr. 26.

Meinen lieben Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533914_0156

Theoretischer Teil.

Bei der Hydrolyse der Eiweißstoffe durch Alkalien oder Mineralsäuren bilden sich bekanntlich der Hauptsache nach die α-Aminoderivate der niedrigen Fettsäuren. Diese Aminosäuren besitzen, mit Ausnahme des Glykokolls, ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und zeigen optische Aktivität. Durch Einwirkung schwacher hydrolysierender Mittel wie Pankreassaft auf die Eiweißstoffe können aus ihnen die Peptone und Peptide isoliert werden, welche im übrigen wahrscheinlich bei jeder Hydrolyse als Zwischenprodukte auftreten.

Um einen Einblick in die Natur dieser Peptide zu gewinnen, hat E. Fischer durch verschiedene Methoden den synthetischen Aufbau derselben bewerkstelligt [1]).

Durch das Auffinden einiger dieser Peptide bei der partiellen Hydrolyse gewisser Eiweißkörper [2]) und den Nachweis der Identität derselben mit den synthetisch dargestellten ist es sicher bewiesen, daß die Aminosäuren, wenigstens zum Teil, im Eiweiß ebenso vorhanden bezw. gebunden sind wie in den künstlichen Peptiden.

Eines der wichtigsten Spaltungsprodukte ist das Leucin, d. h. die α-Aminoisobutylessigsäure. Es ist in der Natur sehr weit verbreitet und bildet einen beträchtlichen Bestandteil der Eiweißstoffe. Deshalb lag es nahe, Peptide auch aus dieser Aminosäure aufzubauen.

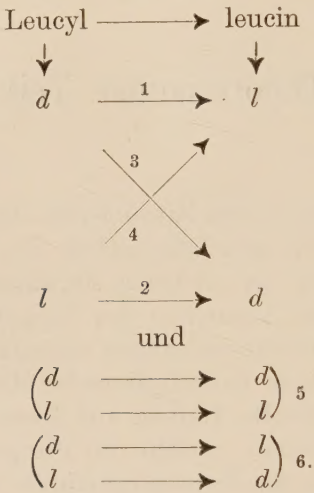
---

[1]) Vortrag, gehalten in der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 6. Jan. 1906. Ber. d. D. Chem. Ges. **39**, 530 [1906].

[2]) Ber. d. D. Chem. Ges. **39**, 752 u. 2315 [1906].

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit solchen Leucyl-leucin-Verbindungen und Derivaten derselben. Von diesen Dipeptiden ist bisher nur eine aktive Form, nämlich das *l*-Leucyl-*l*-leucin [1]), und eine racemische Form [2]) bekannt.

Theoretisch lassen sich aber vier aktive Dipeptide und zwei racemische Verbindungen voraussehen:



Ich habe die fehlenden Formen dargestellt und zwar wie folgt:

Racemisches Leucin wurde durch die Formyl-Verbindung [3]) in die beiden optischen Antipoden gespalten und jedes der beiden aktiven Leucine mit Brom und Stickoxyd in die entsprechende aktive Bromisocapronsäure übergeführt. Hierbei findet die sogenannte Waldensche Umkehrung [4]) statt; d. h. das *d*-Leucin (als Beispiel) liefert eine Bromisocapronsäure, welche schon die Struktur einer *l*-Verbindung besitzt, da sie durch Austausch von Brom durch NH_2 das *l*-Leucin liefert [5]). Da aber obige Bromisocapronsäure in Wirklichkeit nach rechts dreht, hat man die Bezeichnung als *d*-Verbindung bei-

---

[1]) E. Fischer, Ber. d. D. Chem. Ges. **39**, 2918 [1906].
[2]) E. Fischer. Ber. d. D. Chem. Ges. **35**, 1095 [1902]; **37**, 2486 [1904].
[3]) E. Fischer u. O. Warburg, Ber. d. D. Chem. Ges. **38**, 3997 [1905].
[4]) E. Fischer, Ber. d. D. Chem. Ges. **40**, 489 [1907].
[5]) E. Fischer u. H. Carl, Ber. d. D. Chem. Ges. **39**, 3999 [1906].

behalten. Das Gleiche gilt von dem *l*-Leucin, welches also eine *l*-Bromisocapronsäure liefert, die aber, ihrer Struktur nach, schon zu den *d*-Verbindungen zu zählen ist.

Die aktiven Bromisocapronsäuren konnten nun, nachdem sie in ihre Chloride übergeführt waren, nach Belieben mit den aktiven Leucinen verkuppelt und aus den so entstehenden Bromverbindungen die entsprechenden aktiven Dipeptide dargestellt werden.

Man erhält auf diese Weise sowohl von den besagten Dipeptiden als auch von deren Ausgangssubstanzen — den Bromverbindungen — je sechs Isomere, die in folgender Tabelle zusammengestellt sind:

Bromkörper.

1.	*l*-α-Bromisocapronyl-*l*-leucin	A
2.	*d*-α-Bromisocapronyl-*d*-leucin	A
3.	*l*-α-Bromisocapronyl-*d*-leucin	B
4.	*d*-α-Bromisocapronyl-*l*-leucin	B

Zugehörige Dipeptide.

1.	*d*-Leucyl-*l*-leucin	A
2.	*l*-Leucyl-*d*-leucin	A
3.	*d*-Leucyl-*d*-leucin	B
4.	*l*-Leucyl-*l*-leucin	B

Die Verbindungen 1—4 stellen die aktiven Formen dar und A (= 1 + 2) und B (= 3 + 4) die racemischen.

Das racemische Dipeptid A ist das früher beschriebene inaktive Leucyl-leucin, das einerseits durch Aufspalten des alten synthetischen Leucinimids[1]) und andererseits aus inaktivem Bromisocapronyl-leucin[2]) bereitet wurde. Bei der Darstellung dieser letzteren Verbindung besteht das zunächst erhaltene Rohprodukt, wie ich feststellen konnte, aus den beiden inaktiven Formen A und B, und es gelang mir auch neben der bekannten Verbindung der Form A, diejenige der Form B zu isolieren und dieselbe durch Behandlung mit Ammoniak in das entsprechende Dipeptid B überzuführen.

[1]) E. Fischer, Ber. d. D. Chem. Ges. **35**, 1095 [1902].
[2]) E. Fischer, Ber. d. D. Chem. Ges. **37**, 2492 [1904].

Der sicherste Weg, um zu den reinen aktiven Formen zu kommen, ist der, die *d*-α-Bromisocapronsäure bezw. zugehörige *l*-Verbindung zu benutzen, diese mittels PCl_5 in das Säurechlorid zu verwandeln und letzteres mit *d*-Leucin bezw. *l*-Leucin nach der Schotten-Baumann'schen Methode zu kuppeln. Auf diese Weise ist schon das *l*-Leucyl-*l*-leucin[1]) dargestellt worden. Ich habe dann die Methode zur Darstellung der übrigen aktiven Isomeren benutzt. So erhielt ich das *l*-Leucyl-*d*-leucin aus dem Kondensationsprodukt zwischen *d*-Leucin[2]) und *d*-α-Bromisocapronylchlorid[3]) und das *d*-Leucyl-*l*-leucin über das Produkt aus *l*-Leucin[2]) und *l*-α-Bromisocapronylchlorid[4]), ferner das *d*-Leucyl-*d*-leucin, aus dem mittels *d*-Leucin und *l*-αBromisocapronylchlorid entstehenden Bromkörper. (Vergl. S. 15.)

Ferner habe ich die Kombination von *l*-Leucin mit inaktivem α-Bromisocapronylchlorid untersucht. Hierbei erhält man ein Gemisch von *d*-α-Bromisocapronyl-*l*-leucin und *l*-α-Bromisocapronyl-*l*-leucin. Es wurde versucht, diese beiden Körper durch fraktionierte Krystallisation zu trennen. Hierbei konnte das *d*-Bromisocapronyl-*l*-leucin[5]) zwar rein erhalten werden, aber nur in einer Ausbeute von etwa 25—30 % der Theorie. Das *l*-α-Bromisocapronyl-*l*-leucin konnte auf diese Weise überhaupt nicht rein erhalten werden.

Es wurde dann weiter versucht, ob etwa bei Anwendung von $2\frac{1}{2}$ Mol. (*d* + *l*)-α-Bromisocapronylchlorid auf *l*-leuein eine der beiden Formen bevorzugt würde. Doch wurde dasselbe Produkt erhalten, wie bei der Kuppelung mit nur 1,1 Mol. Säurechlorid.

Nunmehr wurde der Methylester des reinen *d*-α-Bromisocapronyl-*l*-leucins und des *l*-α-Bromisocapronyl-*l*-leucins hergestellt, um vielleicht hier eine Differenz, d. h. Trennungsmöglichkeit der beiden Verbindungen, wenn sie gemischt vorliegen, aufzufinden, aber erfolglos. (Die Methylester sind übrigens feste krystallisierte Körper).

---

[1]) E. Fischer, Ber. d. D. Chem. Ges. **39**, 2918 [1906].
[2]) E. Fischer u. O. Warburg, Ber. d. D. Chem. Ges. **38**, 3997 [1905].
[3]) E. Fischer, Berichte, **39**, 2930 [1906].
[4]) Vergl. S. 17, Experimenteller Teil dieser Arbeit.
[5]) E. Fischer, Ber. d. D. Chem. Ges. **39**, 2918 [1906].

Da also eine Trennung der gemischten Bromkörper nicht praktisch auszuführen war, so mußte ich das Gemisch in die entsprechenden Dipeptide überführen, um dann bei diesem weitere Trennungsversuche anzustellen.

In der Tat gelang es mir, aus dem Gemisch von *l*-Leucyl-*l*-leucin und *d*-Leucyl-*l*-leucin, letzteres durch fraktionierte Krystallisation rein darzustellen. Für die gewöhnliche Synthese der aktiven Peptide ist es jedoch besser, wenn man von optisch reinem Material ausgeht, da man dann keine Isomeren zu trennen hat.

Ob die dargestellten Peptide vollkommen frei von isomeren Beimengungen sind, ist fraglich. Bei dem *l*-Leucyl-*d*-leucin und *d*-Leucyl-*l*-leucin ist es sogar sehr wahrscheinlich, daß isomere Beimengungen vorhanden sind. Bei der Kuppelung des aktiven *d*-Leucins mit dem aktivem *d*-α-Bromisocapronylchlorid bildet sich hauptsächlich *d*-α-Bromisocapronyl-*d*-leucin, aber auch kleine Mengen von *l*-α-Bromisocapronyl-*d*-leucin [1]).

Diese Verunreinigung kann man schwer wegschaffen, da sie in den benutzten Lösungsmitteln nur wenig schwerer löslich ist als das *d*-α-Bromisocapronyl-*d*-leucin.

Bei der nachfolgenden Überführung dieses Bromkörpers in das Dipeptid wird der vordere aktive Rest noch weiter racemisiert, eine Beobachtung, die schon von E. Fischer und H. Carl gemacht worden ist [2]). Diese Beimenguug fällt beim Umkrystallisieren des Peptids mit den ersten Anschüssen aus.

Die aktiven Dipeptide sind hygroskopisch und müssen auf der Wage in geschlossenen Gefässen abgewogen werden. Zur Analyse müssen sie sorgfältig vor Feuchtigkeit der Luft beschützt werden. Wenn sie Krystallwasser enthalten, so

[1]) Dies kommt daher, daß das benutzte *d*-α-Bromisocapronyl-chlorid aus demselben *d*-Leucin bereitet wurde, welches zur Kuppelung mit dem Chlorid benutzt wurde. Bei der Überführung in die *d*-Bromisocapronsäure und deren Chlorid wird dabei etwas racemisiert, und so muß in dem benutzten *d*-α-Bromisocapronylchlorid eine kleine Menge von *l*-α-Bromisocapronylchlorid vorhanden sein. (Vgl. auch S. 15, über die Reinheit der benutzten *l*-α-Bromisocapronsäure.)

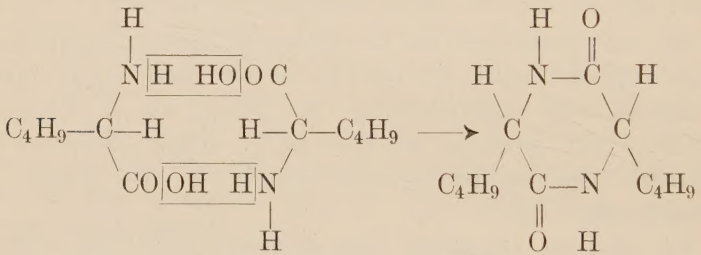
[2]) E. Fischer u. H. Carl, Ber. d. D. Chem. Ges. **39**, 3999 [1906].

kann man dasselbe nicht austreiben, ohne gleichzeitig Anhydridbildung zu verursachen, was durch die teilweise Unlöslichkeit der getrockneten Substanz in verdünnten Mineralsäuren zu erkennen ist. Das *d*-Leucyl-*d*-leucin konnte nicht vollkommen trocken erhalten werden.

Die Hydrolyse des *d*-Leucyl-*l*-leucins durch 10-prozentige Salzsäure bei 99°—100° läßt sich sich sehr schön am Polarimeter verfolgen, da die Salzsäurelösung des Dipeptids sehr stark dreht, diese Drehung jedoch bei der Hydrolyse in dem Masse aufgehoben wird, wie sich hierbei das racemische Leucin bildet.

Das Leucinimid, besser Leucinanhydrid, wurde zuerst von Bopp [1]) im Jahre 1894 beobachtet und einige Jahre aus Leucin gewonnen durch Erhitzen desselben im Kohlendioxyd [2]) oder Salzsäurestrom [3]). Am besten wird es aus dem Leucinester gewonnen durch Erhitzen im geschlossenen Rohr auf 180° [4]).

Erst im Jahre 1900 wurde sein Molekulargewicht und Struktur von R. Cohn [5]) festgestellt als 3.6-Diisobutyl-2.5-diketopiperazin:

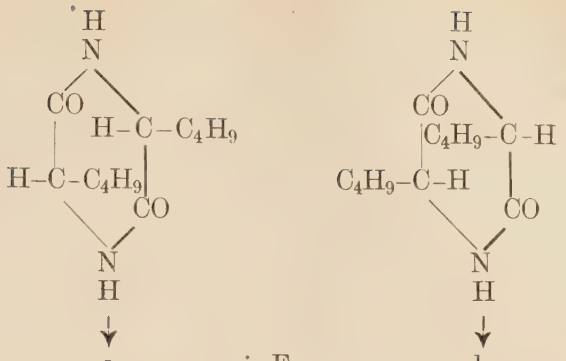


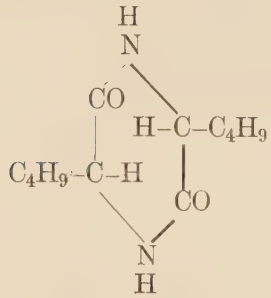
(2 Leucin — 2 Wasser.)

Da dieses Diisobutyldiketopiperazin zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthält, so muß es mehrere Isomere desselben geben. Der Theorie nach lassen sich folgende drei voraussehen:

---

[1]) Ann. d. Chem. **69**, 28 [1849].
[2]) Hesse u. Limpricht, Ann. **116**, 201 [1860].
[3]) Kohler, Ann. **134**, 307 [1865].
[4]) E. Fischer, Ber. d. D. Chem. Ges. **34**, 433 [1901].
[5]) Ztschr. f. physiol. Chemie **29**, 283 [1900].





trans-Form.

Diese Anhydride lassen sich praktisch nur darstellen durch Kondensation der Methylester der entsprechenden Dipeptide. Das *l*-Leucinanhydrid (die eine *cis*-Form) ist schon dargestellt worden und zwar aus *l*-Leucyl-*l*-leucin[1]).

Wenn man Aminosäuren mit gleicher Konfiguration zusammen kuppelt wie *l*-Leucyl-*l*-leucin, so stehen die schweren C_4H_9-Gruppen bei dem Ringschluß auf derselben Seite des Ringes. Solche Verbindungen werden als „*cis*"-Verbindungen bezeichnet und drehen die Ebene des polarisierten Lichtes. Wenn dagegen das *d*-Leucyl-*l*-leucin zu dessen Anhydrid kondensiert wird, so sind die beiden C_4H_9-Gruppen auf verschiedenen Seiten des Ringes. Hierdurch wird die optische Aktivität aufgehoben. Solche Verbindungen nennt man „*trans*"-Verbindungen. Die Anhydride aus dem *d*-Leucyl-*l*-leucin und *l*-Leucyl-*d*-leucin sollen der Theorie nach identisch sein. Durch quantitative Mischung der beiden Anhydride erhielt ich ein

[1]) E. Fischer, Ber. d. D. Chem. Ges. **39** 2920 [1906].

Produkt, welches denselben Schmelzpunkt hat wie die einzelnen Bestandteile. Das *l*-Leucinanhydrid dreht die Ebene des polarisierten Lichtes stark nach links; das *d*-Leucinanhydrid sollte genau soviel drehen, aber in der entgegengesetzten Richtung. Hieraus ist auch zu sehen, warum das *trans*-Leucinanhydrid vollkommen inaktiv ist. Es handelt sich um eine intramolekulare Kompensation ähnlich wie bei der Mesoweinsäure.

Einige analoge Verbindungen des Alanins sind schon dargestellt worden [1]).

[1]) E. Fischer, Ber. d. D. Chem. Ges. **39**, 467 [1906]. E. Fischer und K. Raske, Ber. d. D. Chem. Ges. **39**, 3991, 3194 [1906].

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die dargestellten aktiven Bromverbindungen, deren zugehörige Dipeptide und Anhydride, ihre spezifische Drehungsvermögen und ihre Schmelzpunkte:

Bromkörper	Dipeptide	Anhydride
l-Bromcap.-*l*-leucin $[\alpha]_D^{20}$ in Essigester $= -34{,}97^0$ ($\pm 0{,}1^0$) $[\alpha]_D^{20}$ in $^1/_2$ N.-Natronlauge $= -53{,}2^0$ ($\pm 0{,}1^0$) Schmp. 128° (korr.)	*d*-Leucyl-*l*-leucin $[\alpha]_D^{20}$ in N.-Salzsäure $= -67{,}97^0$ ($\pm 0{,}1^0$) $[\alpha]_D^{20}$ in N.-Natronlauge $= -56{,}3^0$ ($\pm 0{,}2^0$) $[\alpha]_D^{20}$ in Wasser $= -68{,}3^0$ ($\pm 2{,}0^0$) Schmp. 284–285° (korr.)	*trans*-Leucinanhydrid $[\alpha]_D^{20}$ in Eisessig $= +0{,}0^0$ Schmp. 287—289° (korr.)
d-Bromcap.-*d*-leucin $[\alpha]_D^{20}$ in Essigester $= +34{,}7$ ($\pm 0{,}1^0$) $[\alpha]_D^{20}$ in $^1/_2$ N.-Natronlauge $= +53{,}0^0$ ($\pm 0{,}2^0$) Schmp. 128,5° (korr.)	*l*-Leucyl-*d*-leucin $[\alpha]_D^{20}$ in N.-Salzsäure $= +68{,}9^0$ ($\pm 0{,}1^0$) Schmp. 285° (korr.)	*trans*-Leucinanhydrid $[\alpha]_D^{20}$ in Eisessig $= +0{,}0^0$ Schmp. 287—289° (korr.)
l-Bromcap.-*d*-leucin $[\alpha]_D^{20}$ in Essigester $= -15{,}8^0$ ($\pm 0{,}1^0$) Schmp. 146—147° (korr.)	*d*-Leucyl-*d*-leucin $[\alpha]_D^{20}$ in N.-Natronlauge $= +13{,}16^0$ ($\pm 0{,}2^0$) Schmp. 271° (korr.)	*d*-Leucinanhydrid *cis*-Form $[\alpha]_D^{20}$ in Eisessig $= +48{,}6^0$ ($\pm 0{,}3^0$) $= +46{,}0^0$ ($\pm 0{,}4^0$) Schmp. 274—275° (korr.)
d+*l*-Bromcap.-*l*-leucin $[\alpha]_D^{20}$ in Essigester $= -11{,}18^0$ ($\pm 0{,}1^0$) Schmp. 127—128° (korr.)	*l*-Leucyl-*l*-leucin $[\alpha]_D^{20}$ in N.-Natronlauge $= -13{,}8^0$ ($\pm 0{,}3^0$) *d*-Leucyl-*l*-leucin $[\alpha]_D^{20}$ in N.-Salzsäure $= -72{,}15^0$ ($\pm 0{,}1^0$)	*l*-Leucinanhydrid *cis*-Form $[\alpha]_D^{20}$ in Eisessig $= -43{,}75^0$ ($\pm 0{,}4^0$)

Experimenteller Teil.

l-α-Bromisocapronsäure [1]).

Die Darstellung derselben aus Formyl-*l*-leucin erfolgt genau wie bei dem früher beschriebenen optischen Antipoden [2]).

15,9 g Formyl-*l*-leucin ($^{10}/_{100}$ Mol.) werden mit 70 ccm 20-prozentiger Bromwasserstoffsäure 1 Stunde am Rückflußkühler gekocht, wobei völlige Hydrolyse eintritt. Man verdampft dann die Flüssigkeit bei 15—20 mm Druck bis zur Trockne, löst den Rückstand in 40 ccm 20-prozentiger Bromwasserstoffsäure, fügt 24 g Brom in einer Burette tropfenweise zu, indem man in eine Kältemischung kühlt und turbiniert und gleichzeitig 3 Stunden lang einen ziemlich starken Strom von Stickoxyd einleitet, dann fügt man nochmals 10 g Brom zu und setzt das Einleiten des Stickoxyds noch 2 Stunden fort. Hierbei scheidet sich die Bromisocapronsäure ölig ab. Zum Schluß wird 10—15 Minuten lang ein kräftiger Luftstrom durch die Flüssigkeit getrieben, um den größten Teil des unveränderten Broms zu entfernen; dann wird der Rest des Broms durch schweflige Säure reduziert, etwa die fünffache Menge Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung abgehoben, mit Wasser sorgfältig gewaschen, mit Chlorcalcium getrocknet, schließlich der Äther verdampft und die Bromisocapronsäure unter sehr geringem Druck destilliert. Bei 0,3 mm ging der allergrößte Teil zwischen 90° und 92° über, und es blieb ein kleiner dunkelbrauner Rückstand.

[1]) E. Fischer und H. Carl, Ber. d. D. Chem. Ges. **39**, 3997 [1906].
[2]) E. Fischer, Ber. d. D. Chem. Ges. **39**, 2929 [1906].

Die Ausbeute beträgt ungefähr 75% der Theorie. Die spezifische Drehung des Präparates schwankte bei verschiedenen Darstellungen zwischen 42° und 42,9°, während die reinste *l*-α-Bromisocapronsäure [1]) ein Drehungsvermögen von — 49,4° zeigt. Demnach würde das Präparat etwa 7% des optischen Antipoden enthalten.

l-α-Bromisocapronylchlorid.

Die Verwandlung der *l*-α-Bromisocapronsäure in das Chlorid geschah ebenso wie beim optischen Antipoden [2]).

25 g frisches und ganz rasch zerkleinertes Phosphorpentachlorid (1,2 Mol.) werden in einem Gefässe mit Glasstopfen durch eine Kältemischung sorgfältig abgekühlt und dazu 20 g *l*-α-Bromisocapronsäure zugegeben. Es findet sofort eine lebhafte Entwicklung von Salzsäure statt. Später ist es nötig die Masse $^1/_4$ Stunde zu schütteln, zuletzt bei gewöhnlicher Temperatur, um eine völlige Umsetzung herbeizuführen; dann kühlt man wieder stark, um den Überschuss des Phosphorpentachlorids in fester Form abzuscheiden, fügt jetzt das gleiche Volumen über Natrium getrocknetem Aether hinzu, filtriert von dem Phosphorpentachlorid in einen Fraktionskolben, verdunstet den Aether unter 15—20 mm Druck und schliesslich das Phosphoroxychlorid unter 0.5 mm Druck bei gewöhnlicher Temperatur. Das zurückbleibende *l*-α-Bromisocapronylchlorid wird schliesslich unter sehr geringem Druck destilliert. Bei 0.5 mm ging es bei 40°—42° über. Die Ausbeute an reinem Chlorid betrug 80—85% der Theorie.

l-α-Bromisocapronyl-*l*-leucin

$C_4H_9.CH\ Br.\ CO.NH.CH(C_4H_9).COOH.$

15,9 g Formyl-*l*-leucin [3]) ($^{10}/_{100}$ Mol.) werden mit 70 ccm 20 prozentiger Bromwasserstoffsäure eine Stunde am Rückflusskühler gekocht, dann wird die Flüssigkeit bei 15—20 mm Druck zur Trockne verdampft, der Rückstand, der aus

[1]) E. Fischer und H. Carl, Ber. d. D. Chem. Ges. **39**, 3997 [1906].
[2]) E. Fischer, Ber. d. D. Chem. Ges. **39**, 2930 [1906].
[3]) E. Fischer u. O. Warburg, Ber. d. D. Chem. Ges. **38**, 3997, [1905].

l-Leucinbromhydrat besteht, mit wenig kaltem Wasser aufgenommen und nach Zusatz eines Tropfens Phenolphtaleïn-Lösung mit doppelt normaler Natronlauge bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt. Dann fügt man weitere 50 ccm doppelt normaler Natronlauge ($^{10}/_{100}$ Mol.) zu, kühlt in einer Eiskochsalzmischung sorgfälig und versetzt in kleinen Portionen abwechselnd unter starkem Schütteln mit 70 ccm doppelt normaler Natronlauge ($^{14}/_{100}$ Mol.) und 23,5 g *l*-α-Bromisocapronylchlorid ($^{11}/_{100}$ Mol.). Das Schütteln wird jedesmal fortgesetzt, bis der Geruch des Säurechlorids verschwunden ist. Die Operation dauert etwa $^{3}/_{4}$ Stunden. Zum Schluß wird die alkalische Lösung mit 28 ccm fünffach normaler Salzsäure übersättigt. Die anfangs als teigartige Masse ausgefällte Bromverbindung wird bei 3—4 stündigem Stehen in Eis körnig krystallinisch. Dieselbe wird zerkleinert, gut abgesaugt und mit H_2O gewaschen, bis sie halogenfrei ist.

Die getrocknete Substanz wird dann noch mit Petroläther gewaschen um die entstandene Bromisocapronsäure zu entfernen. Die Ausbeute beträgt zwischen 78—85 % der Theorie und ist von der Qualität des angewandten Bromisocapronylchlorids abhängig.

Das Rohprodukt wird in 20 (vol.) Teilen heißem Benzol gelöst. Beim Erkalten fällt etwa 85 % wieder aus. Der Rest wird aus der Mutterlauge durch Eindampfen gewonnen.

Für die Analyse wurde die Substanz zuerst im Vacuum-Exsiccator, dann 2 Stunden im Dampfschrank getrocknet. (Temperatur etwa 92°.)

0,1865 g Substanz gaben 0,3190 g CO_2 und 0,1211 g H_2O.

0,1722 g Substanz gaben 7,2 ccm Stickgas über 33 % Kalilauge bei 22,8° und 763 mm Druck.

0,2063 g Substanz gaben 0,1270 g AgBr.

Ber. für $C_{12}H_{22}O_3NBr$ (308,14).		Gefunden:
C	46,73 %	46,65 %
H	7,20 «	7,26 «
N	4,55 «	4,74 «
Br.	25.95 «	26.20 «

Die Substanz schmilzt bei 127° (128° corr.) zu einer wasserklaren Flüssigkeit, nachdem sie bei 125° (uncorr.)

weich wird. Sie löst sich leicht in Alkohol, Essigester und Äther, schwerer in Benzol und Toluol; in Wasser ist sie sehr schwer löslich und in Petroläther fast unlöslich. Aus heißem Benzol krystallisiert sie in dünnen Säulen, und aus heißem Wasser in dünnen, schief abgeschnittenen Prismen. (Siehe Tafel S. 38, Fig. 3.)

Für die optische Bestimmung diente einerseits eine Lösung in Essigester und andererseits eine Lösung in $^1/_2$-Normalnatronlauge, und zwar wurde die bei 92° getrocknete Substanz verwendet. Die erste Krystallisation aus Benzol gab in Essigester folgenden Wert:

Verwendet 1,2007 g Substanz; Gesamtgewicht der Lösung war 11,6136 g und das spezifische Gewicht derselben (d_4^{20}) war 0,925. Sie drehte sich im 2 dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 6,69° nach links. Mithin:

$$[\alpha]_D^{20} = -34{,}97^0\ (\pm 0{,}1^0).$$

Eine Lösung derselben Substanz in $^1/_2$ Normal-Natronlauge, die 0,4494 g Substanz enthielt und deren Gesamtgewicht 4,5143 g betrug, drehte im 1 dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 5,44° nach links und hatte das spezifische Gewicht 1,043. Mithin:

$$[\alpha]_D^{20} = -52{,}40^0\ (\pm 0{,}2^0).$$

Die Substanz, welche aus der Benzollauge genommen wurde, zeigte einen etwas höheren Wert. Die Lösung derselben in $^1/_2$ Normal-Natronlauge, welche 0,7030 g Substanz enthielt und deren Gesamtgewicht 7,1208 g betrug, hatte das spezifische Gewicht 1,042. Sie drehte im 2 dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 10,95° nach links. Mithin:

$$[\alpha]_D^{20} = -53{,}22^0\ (\pm 0{,}1^0).$$

Nach 20 Stunden war die Drehungsabnahme 5 %, nach 48 Stunden 10 % wegen allmählicher Zersetzung der Substanz. In $^1/_1$ Normal-Natronlauge geht die Drehungsabnahme etwa 50 % rascher vor sich als in $^1/_2$ normaler.

d-Leucyl-*l*-leucin.

$C_4H_9.CH(NH_2).CO.NH.CH(C_4H_9)COOH.$

3,08 g *l*-α-Bromisocapronyl-*l*-leucin ($^1/_{100}$ Mol.) werden mit der fünffachen Menge 25-prozentiger wäßriger Ammoniak-

lösung 7 Tage bei 25° stehen gelassen. Die klare Lösung wird im Vakuum bei 42° zur Trockne verdampft, dann noch einmal mit Wasser und einmal mit Alkohol verdampft. Der Rückstand wird in einer Reibschale mit 4 ccm Wasser gut verrieben, dann gut abgesaugt und zweimal mit je 1 ccm Wasser nachgewaschen, um das entstandene Bromammonium zu entfernen. Das Produkt wird im Vakuumexsiccator getrocknet, dann im Mörser fein verrieben und in 100 vol. Teilen siedendem Alkohol gelöst (5—10 Minuten lang kochen). Nach 2 Tagen fällt etwa die Hälfte aus. Aus den Mutterlaugen gewinnt man den Rest durch Eindampfen im Vakuum. Die Ausbeute beträgt zwischen 57 und 65 % der Theorie. (Berechnet auf wasserfreies Dipeptid.)

Bei der Krystallisation aus heißem Alkohol ist der Krystallbrei so dick, daß man den Erlenmeyer-Kolben umstülpen kann, ohne daß der Inhalt ausfließt.

Zur Analyse wurde die staubfeine Substanz im Vakuumexsiccator und nachher im Dampfschrank bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man muß die Substanz im geschlossenen Röhrchen abwiegen, da sie hygroskopisch ist.

0,1770 g Substanz gaben 0,3811 g CO_2 und 0,1575 g H_2O.

0,1684 g Substanz gaben 16,5 ccm Stickgas über 33-prozentiger Kalilauge bei 18° und 768 mm Druck.

Ber. für $C_{12}H_{24}O_3N_2$ (244,2):		Gefunden:
C	58,96	58,72 %
H	9,91	9,95 »
N	11,47	11,44 »

Die Verbindung schmilzt bei 284—285° (korr.) zu einer gelben Flüssigkeit unter geringer Gasentwicklung. Einige Grade vorher wird die Substanz gelb. In Alkohol ist die Substanz in der Kälte schwer löslich, in der Wärme leichter, in heißem Methylalkohol ist sie ziemlich leicht löslich. Bezüglich der Löslichkeit in Wasser vergl. dessen Antipoden (S. 32). Sie krystallisiert aus siedendem Alkohol oder Wasser in langen feinen Nadeln. (Siehe Tafel, S. 38, Fig. 8.)

Zur optischen Bestimmung wurde die Substanz im Vakuumexsiccator getrocknet. Um den Gehalt an reinem Peptid festzustellen, wurde ein Teil derselben Substanz im

Dampfschrank getrocknet und eine Kohlenwasserstoffbestimmung davon gemacht. Eine Lösung der Substanz in Normal-Salzsäure, welche 0,7108 g gewogenes Dipeptid oder 0,6583 g reines Dipeptid enthielt und deren Gesamtgewicht 6,9976 g betrug, hatte das spezifische Gewicht (d_4^{20}) 1,022. Sie drehte im 2 dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 13,07° nach links. Mithin:

$$[\alpha]_D^{20} = -67{,}97^0 \ (\pm 0{,}1^0).$$

Die wäßrige Lösung, welche 0,0738 g gewogenes Dipeptid oder 0,0694 g reines Dipeptid enthielt und deren Gesamtgewicht 14,7721 g betrug, hatte das spezifische Gewicht (d_4^{20}) 0,999. Sie drehte im 2 dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 0,64°. Mithin:

$$[\alpha]_D^{20} = -68{,}3^0 \ (\pm 2{,}0^0).$$

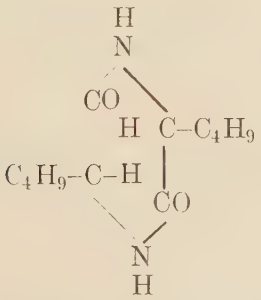
Die Lösung in $^1/_2$ Normal-Natronlauge, welche 0,2430 g gewogenes Dipeptid oder 0,2284 g reines Dipeptid enthielt und deren Gesamtgewicht 2,3402 g betrug, hatte das spezifische Gewicht 1,02. Sie drehte im 1 dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 5,60° nach links. Mithin:

$$[\alpha]_D^{20} = -56{,}27^0 \ (\pm 0{,}2^0).$$

Nach 24 Stunden war keine Änderung in der Drehung zu bemerken.

Leucinanhydrid.

trans-Form.



2,44 g reines *d*-Leucyl-*l*-leucin ($^1/_{100}$ Mol.) werden in 10 vol. Teilen wasserfreiem Methylalkohol suspendiert und unter Kühlung mit Wasser trockne Salzsäure bis zur Sätti-

gung eingeleitet. Nach 15 Minuten dampft man im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur ein, verestert zum zweitenmal in derselben Weise und dampft wieder im Vakuum zur Trockne. Der Rückstand wird in möglichst wenig Methylalkohol gelöst und in 25 ccm einer bei 0° gesättigten methylalkoholischen Ammoniaklösung unter starker Kühlung eingegossen. Diese Lösung läßt man 12—15 Stunden stehen. Nach dieser Zeit krystallisiert das Anhydrid aus. Man filtriert ab und wäscht mit Wasser bis zum Verschwinden der Chlorreaktion. Dann wird in 100 vol. Teilen siedendem Alkohol gelöst. Beim Erkalten fällt dreiviertel wieder aus. Den Rest gewinnt man aus der Mutterlauge wieder durch Verdampfen des Alkohols. Die Ausbeute an gereinigtem Anhydrid beträgt 72—81 % der Theorie.

Zur Analyse wurde die Substanz im Dampfschrank getrocknet.

0,1477 g Substanz gaben 0,3446 g CO_2 und 0,1311 g H_2O.

0,1652 g Substanz gaben 18,2 ccm Stickgas über 33-prozentiger Kalilauge bei 21,3° und 760 mm Druck.

Ber. für $C_{12}H_{22}O_2N_2$ (226,2):		Gefunden:
C	63,66	63,63 %
H	9,80	9,93 »
N	12,39	12,52 »

Bei 282° (korr.) wird die Substanz weich und schmilzt bei 287—289° (korr.) zu einer gelben Flüssigkeit. Kurz vorher wird die Substanz gelb. Die Substanz löst sich ziemlich leicht in Eisessig, in siedendem Alkohol schwerer, und in Wasser sehr schwer. Aus heißem Alkohol krystallisiert sie in langen, schiefabgeschnittenen Säulen. (Siehe Tafel, S. 38, Fig. 10.)

Die 5-prozentige Lösung in Eisessig, im 1 dm-Rohr drehte das polarisierte Licht absolut nicht. Mithin

$$[\alpha]_D^{20} = \pm 0^0.$$

d-α-Bromisocapronyl-*d*-leucin.

$Br.CH(C_4H_9).CO.NH.CH(C_4H_9).COOH$.

Dieser Bromkörper wird aus Formyl-*d*-leucin und *d*-α-Bromisocapronylchlorid dargestellt, nach der gleichen Methode,

wie sie für dessen Antipoden das *l*-α-Bromisocapronyl-*l*-leucin auf Seite 15 beschrieben wurde. Die Ausbeute ist dieselbe wie dort angegeben.

Für die Analyse wurde die Substanz 2 Stunden lang bei 92° getrocknet.

0,1857 g Substanz gaben 0,3204 g CO_2 und 0,1227 g H_2O.

0,1798 g Substanz gaben 7,2 ccm Stickgas über 33-prozentiger Kalilauge bei 23° und 764 mm Druck.

0,1933 g Substanz gaben 0,1181 g AgBr.

Ber. für $C_{12}H_{22}O_3NBr$ (308,14):		Gefunden:
C	46,73	47,06 %
H	7,20	7,39 »
N	4,55	4,54 »
Br	25,95	26,00 »

Der Schmelzpunkt stimmt mit den Antipoden überein. Bei 125° (unkorr.) wird die Substanz weich und bei 127,5° (unkorr.), 128,5° (korr.) schmilzt sie zu einer farblosen, klaren Flüssigkeit. In Alkohol, Essigester, Äther ist die Substanz leicht löslich, in Benzol (kalt) schwer löslich, in Wasser sehr schwer löslich, in Petroläther fast unlöslich. Aus Wasser krystallisiert sie in schiefabgeschnittenen Prismen; aus Benzol in dünnen Säulen.

Für die optische Bestimmung wurde die Substanz 2—3 Stunden im Dampftrockenschrank getrocknet.

Lösung in Essigäther.

0,8298 g Substanz; Gesamtgewicht der Lösung 7,5106 g; $d_4^{20} = 0{,}9247$. Drehung im 2 dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 7,09° nach rechts; mithin:

$$[\alpha]_D^{20} = +34{,}69^\circ \ (\pm 0{,}1^\circ).$$

Lösung in $^1/_2$ normaler Natronlauge.

0,7010 g Substanz; Gesamtgewicht der Lösung = 7,0310 g; $d_4^{20} = 1{,}043$; Drehung im 2 dm-Rohr bei 20° bei Natriumlicht 10,91° nach rechts; mithin:

$$[\alpha]_D^{20} = +52.46^\circ \ (\pm 0{,}1^\circ).$$

Dieselbe Substanz einmal aus Essigäther mit Petroläther gefällt und bei 92° getrocknet gab folgenden Wert in $^1/_2$ normaler Natronlauge:

0,4547 g Substanz; Gesamtgewicht der Lösung = 4,6441 g; $d_4^{20} = 1{,}042$; Drehung im 1 dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 5,41° nach rechts; mithin:

$$[\alpha]_D^{20} = +\,53{,}03^0\ (\pm\ 0.2^0).$$

l-Leucyl-*d*-leucin.

$NH_2.CH(C_4H_9).CO.NH.CH(C_4H_9)COOH.$

Das Dipeptid wird aus dem eben beschriebenen *d*-Bromisocapronyl-*d*-leucin dargestellt durch Behandeln mit Ammoniak, wie es bei der Darstellung des *d*-Leucyl-*l*-leucins auf S. 17 angegeben ist. Die Ausbeute ist dieselbe wie beim Antipoden.

Für die Analyse wurde die Substanz zuerst im Vakuumexsiccator getrocknet und dann im Dampfschrank bis zur Gewichtssubstanz. Da die Substanz hygroskopisch ist, muß man im geschlossenen Rohr abwägen.

0,1946 g Substanz gaben 0,4200 g CO_2 und 0,1673 g H_2O.

0,1576 g Substanz gaben 15,7 ccm Stickgas über 33-prozentiger Kalilauge bei 18° und 753 mm Druck.

Ber. für $C_{12}H_{24}O_3N_2$ (244,2):		Gefunden:
C	58,96	58,86 %
H	9,91	9,62 »
N	11,47	11,41 »

Der Schmelzpunkt liegt bei 285° (korr.) unter Gasentwicklung; kurz vorher wird die Substanz gelb. Aus heißem Wasser und Alkohol krystallisiert die Substanz in langen feinen Nadeln. Sie ist in Äthylalkohol schwer löslich und in Methylalkohol viel leichter. Bei 25° erfordert das im Vakuumexsiccator getrocknete Dipeptid 95 Teile Wasser zur Lösung, bei siedendem Wasser nur etwa 45 Teile.

Zur optischen Bestimmung mußte auch hier wie beim Antipoden, der Gehalt an reinem Dipeptid durch die Kohlenwasserstoff-Analyse festgestellt werden.

Lösung in normaler Salzsäure.

0,6947 g gewogenes Dipeptid = 0,6723 g reines Dipeptid; Gesamtgewicht der Lösung = 6,9445 g; $d_4^{20} = 1{,}024$; Drehung im 2 dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 13,67° nach rechts; mithin:

$$[\alpha]_D^{20} = +\,68{,}95^0\ (\pm\,0{,}1^0).$$

Eine zweite Bestimmung in normaler Salzsäure:

0,7021 g gewogene Substanz = 0,6728 g reines Dipeptid; Gesamtgewicht der Lösung = 6,9519 g; $d_4^{20} = 1{,}024$; Drehung im 2 dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 13,66° nach rechts; mithin:

$$[\alpha]_D^{20} = +\,68{,}92^0\ (\pm\,0{,}1^0).$$

Leucyl-Anhydrid.

trans-Form.

Formel und Darstellung dieser Verbindung ist schon auf S. 19 angegeben, doch wurde in diesem Falle nicht das *d*-Leucyl-*l*-leucin verwendet, sondern das *l*-Leucyl-*d*-leucin, welches zum selben Resultate führt; denn die erhaltenen Verbindungen erweisen sich völlig identisch sowohl in bezug auf Schmelzpunkt, Krystallform und Löslichkeit, als auch Inaktivität der Lösungen in Eisessig. Beim Vermischen der beiden Substanzen ändert sich der Schmelzpunkt nicht.

Die Reinheit der Substanz wurde noch durch die Analyse kontrolliert.

0,1861 g bei 92° getrockneter Substanz gaben 0,4328 g CO_2 und 0,1619 g H_2O.

0,1646 g Substanz gaben 18,5 ccm Stickgas bei 23,5° und 760 mm Druck.

Ber. für $C_{12}H_{22}O_2N_2$ (226.2):		Gefunden:
C	63,66	63,43 %
H	9,80	9,73 »
N	12,39	12,63 »

l-α-Bromisocapronyl-*d*-leucin.
$BrCH(C_4H_9).CO.NH.CH(C_4H_9).COOH$.

15,9 g Formyl-*d*-leucin[1]) ($^{10}/_{100}$ Mol.) werden mit 70 ccm 20-prozentiger Bromwasserstoffsäure eine Stunde am Rückflußkühler gekocht, wobei völlige Hydrolyse eintritt, dann wurde die Flüssigkeit bei 15—20 mm Druck zur Trockne verdampft, um die entstandene Ameisensäure zu verjagen. Der Rückstand wird mit wenig kaltem Wasser aufgenommen, und nach Zusatz eines Tropfens einer Phenolphthaleinlösung mit doppelt normaler Natronlauge bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt. Dann fügt man weitere 50 ccm doppelt normaler Natronlauge ($^{10}/_{100}$ Mol.) zu, kühlt in einer Eiskochsalzmischung sorgfältig und setzt in kleinen Portionen unter starkem Schütteln abwechselnd 70 ccm doppelt normaler Natronlauge ($^{14}/_{100}$ Mol.) und 23,5 g 1-α-Bromisocapronylchlorid ($^{11}/_{100}$ Mol.) hinzu. Das Schütteln wird jedesmal fortgesetzt, bis der Geruch nach Säurechlorid verschwunden ist, Die Kupplung dauert etwa $^3/_4$ Stunden. Zum Schluß wird die alkalische Lösung mit 28 ccm fünffach normaler Salzsäure übersättigt. Die anfangs als teigartige Masse ausgefällte Bromverbindung wird bei 3—4stündigem Stehen in Eis körnig krystallinisch. Dieselbe wird zerkleinert, abfiltriert und mit kaltem Wasser bis zum Verschwinden der Chlorreaktion ausgewaschen. Die gut getrocknete Substanz wird dann noch mit Petroläther behandelt, um die entstandene Bromisocapronsäure zu entfernen. Die Ausbeute beträgt 80 % der Theorie.

Das Rohprodukt wird in 10 Teilen Äther gelöst, diese Lösung auf $^1/_5$ ihres Volumens eingedampft und dann in einer Kältemischung auskrystallisieren gelassen. Hierbei fällt der größte Teil der Substanz aus. Der Rest wird durch Verdampfen des Äthers gewonnen.

Für die Analyse wurde die Substanz im Vakuumexsiccator getrocknet.

0,2041 g Substanz gaben 0,3505 g CO_2 und 0,1329 g H_2O.

0,2115 g Substanz gaben 9,0 ccm Stickgas über 33-prozentiger Kalilauge bei 21,3° und 758 mm Druck.

0,2054 g Substanz gaben 0,1245 g AgBr.

[1]) E. Fischer u. O. Warburg, Ber. d. d. Chem. Ges. **38**, 3997 [1905].

Ber. für $C_{12}H_{22}O_3NBr$ (308,14):		Gefunden:
C	46,73	46,84 %
H	7,20	7,28 »
N	4,55	4,82 »
Br	25,95	25,80 »

Die Substanz schmilzt bei 145—146° (korr. 146—147°) zu einer wasserklaren Flüssigkeit. In Alkohol, Essigester, Chloroform, Aceton ist die Substanz leicht löslich; in Äther etwas schwerer; kaltes Benzol löst schwer, Wasser sehr schwer, Petroläther fast gar nicht. Sie krystallisiert aus kochendem Wasser in schönen, oktaederähnlichen Formen. (Siehe Antipode S. 38, Fig. 3.)

Zur optischen Bestimmung wurde die erste Krystallisation aus Äther benutzt und 1 Stunde im Dampftrockenschrank getrocknet. Die Drehung wurde in Essigäther bestimmt.

1,5588 g Substanz; Gesamtgewicht der Lösung 14,6956 g; $d_4^{20} = 0{,}9263$; Drehung im 2 dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 3,11° nach links; mithin

$$[\alpha]_D^{20} = -15{,}82 \ (\pm 0{,}1^0).$$

d-Leucyl-*d*-leucin.

$NH_2.CH(C_4H_9).CO.NH.CH(C_4H_9).COOH.$

3,08 g ($^1/_{100}$ Mol.) *l*-α-Bromisocapronyl-*d*-leucin, welches für $[\alpha]_D^{20} = -15{,}82^0$ hatte, werden mit der fünffachen Menge 25-prozentigem, wäßrigem Ammoniak 7 Tage bei 25° stehen gelassen. Die klare Lösung wird dann im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand mit wenig Wasser übergossen und noch einmal im Vakuum bei 42° verdampft. Jetzt laugt man kurze Zeit mit 50 ccm absolutem Alkohol aus, filtriert das ungelöste Peptid ab und wäscht mit Alkohol bis zum Verschwinden der Halogen-Reaktion. Aus der alkoholischen Lauge kann man noch etwas Peptid gewinnen durch Verdampfen im Vakuum, Verreiben des Rückstandes mit 4 ccm H_2O und etwas Äther. Durch den Äther wird die schmierige Substanz flockig. Man filtriert das Ganze mittels der Nutsche und wäscht das zurückgebliebene Peptid mit sehr wenig Wasser, bis es halogenfrei ist. Die Ausbeute beträgt 67 % der Theorie. Wird die ätherische Lösung ver-

dampft, so erhält man einen Rückstand, welcher das Baeyersche Reagenz sehr stark reduziert und eine Bildung von einer ungesättigten Verbindung beweist.

Das Rohprodukt wird in 170 Vol.-Teilen siedendem absolutem Alkohol gelöst. Nach $^1/_2$-stündigem Stehen in der Kälte wird das Ausgefallene abfiltriert und sofort im Vakuumexsiccator getrocknet. Aus der Mutterlauge gewinnt man den Rest durch Eindampfen im Vakuum.

Im Vakuumexsiccator läßt sich die Substanz nicht vollkommen trocknen. Es wurde deshalb versucht, sie bei höherer Temperatur zu trocknen, so bei 78° und 100°, doch wurde auch hierbei kein analysenreines Dipeptid erhalten. Bei 100° im Vakuum geht die Substanz zum Teil unter Wasserabspaltung in ihr Anhydrid über, was daran zu erkennen ist, daß sie sich in verdünnten Mineralsäuren nicht mehr völlig löst. Unterhalb 100° wird diese Anhydridbildung zwar vermieden, besonders wenn man nicht mit Vakuum arbeitet, aber andererseits wird dann die Substanz nicht trocken, wie folgende Analyse beweist:

0,1401 g Substanz, welche etwa 3 Stunden im Dampfschrank (etwa 92°) bis zur Gewichtskonstanz getrocknet war, gaben 0,3000 g CO_2 und 0,1243 g H_2O.

Ber. für $C_{12}H_{24}O_3N_2$ (244,2):		Gefunden:
C	58,96	58,40 %
H	9,91	9,93 »

Der zu geringe Gehalt an Kohlenstoff läßt auf Anwesenheit von Feuchtigkeit schließen.

Die Substanz schmilzt bei 271° (korr.) zu einer gelben Flüssigkeit. Sie löst sich in etwa 54 Teilen Wasser von 25° Temperatur. Aus siedendem Alkohol fällt die Substanz in zugespitzten, zu Rosetten vereinigten Blättchen aus. (Siehe Antipode S. 39, Fig. 4.) Das salzsaure Salz des Dipeptids krystallisiert in schönen, langen, konzentrisch verwachsenen Säulen. (Siehe Tafel I, S. 38, Fig. 5.)

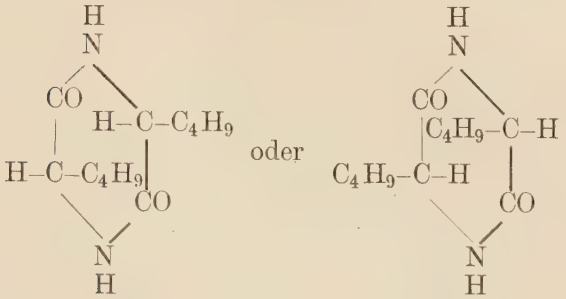
Zur optischen Bestimmung diente die Lösung in Normal-Natronlauge von einem Dipeptid, welches im Vakuumexsiccator getrocknet war und dessen Gehalt an reinem Dipeptid durch Trocknen einer Probe im Dampfschrank und durch die Elementaranalyse dieser Probe bestimmt wurde.

0,3810 g gewogenes Dipeptid = 0,3193 g reines Dipeptid; Gesamtgewicht der Lösung = 3,5868 g; $d_4^{20} = 1{,}041$; Drehung im 1 dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 1,22° nach rechts; mithin:

$$[\alpha]_D^{20} = +\,13{,}16^0\ (\pm\ 0{,}2^0).$$

d-Leucinanhydrid.

cis-Form.



2,92 g eines Präparates von *d*-Leucyl-*d*-leucin, welches der Analyse zufolge 2,44 g reines Peptid enthält, wird in 10 Teilen wasserfreiem Methylalkohol suspendiert und unter mäßiger Kühlung mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Die klare Lösung wird im Vakuum verdampft, der Rückstand wieder mit Methylalkohol übergossen und die Lösung mit Chlorwasserstoff wieder gesättigt. Die Lösung wird nochmals im Vakuum verdampft und der Rückstand in wenig Methylalkohol gelöst. Diese Lösung wird stark gekühlt und in eine ebenfalls stark gekühlte Lösung von 25 ccm methylalkoholischem Ammoniak (bei 0° gesättigt) eingetragen. Nach 12-stündigem Stehen ist der größte Teil des Esters in das Anhydrid umgewandelt und fällt aus der alkoholischen Lösung aus. Man filtriert es ab und wäscht es mit kaltem Wasser bis zum Verschwinden der Chlorreaktion aus. Die Ausbeute beträgt etwa 78% der Theorie.

Die gut getrocknete Substanz wird in 30 Teilen siedendem Alkohol gelöst. Beim Erkalten fällt fast alles wieder aus. Aus der Mutterlauge wird der Rest durch Verdampfen des Alkohols gewonnen.

Für die Analyse wurde die Substanz im Dampfschrank getrocknet.

0,1645 g Substanz gaben 0,3833 g CO_2 und 0,1462 g H_2O.

0,1629 g Substanz gaben 17,5 ccm Stickgas über 33-prozentiger Kalilauge bei 21° und 761 mm Druck.

Ber. für $C_{12}H_{22}O_3N_2$ (226,2):		Gefunden:
C	63,66	63,55 %
H	9,80	9,94 »
N	12,39	12,26 »

Die Substanz schmilzt bei 274—275° (korr.) zu einer gelben Flüssigkeit ohne Gasentwicklung. In kaltem Wasser ist sie sehr schwer löslich, in siedendem Alkohol ziemlich leicht und in kaltem Eisessig leicht löslich. Das Anhydrid krystallisiert aus heißem Alkohol in sehr langen, dünnen Nadeln. (Siehe Antipode S. 38, Fig. 7.)

Zur optischen Bestimmung diente die Lösung in Eisessig.

0,2476 g Sbst.; Gesamtgewicht der Lösung 2,8424 g; $d_4^{20} = 1{,}052$°; Drehung im 1-dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 4,46° nach rechts; mithin:

$$[\alpha]_D^{20} = +\,48{,}67^0\ (\pm\,0{,}3^0).$$

Eine zweite Bestimmung derselben Substanz ergab folgende Zahlen:

0,1642 g Sbst.; Gesamtgewicht der Lösung = 2,7592 g; $d_4^{20} = 1{,}05$. Drehung im 1-dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 3,04° nach rechts; mithin

$$[\alpha]_D^{20} = +\,48{,}6^0\ (\pm\,0{,}35^0).$$

Ein anderes Produkt gab einen etwas kleineren Wert:

0,2083 g Sbst.; Gesamtgewicht der Lösung = 2,6263 g; $d_4^{20} = 1{,}052$; Drehung im 1-dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 3,84° nach rechts; mithin

$$[\alpha]_D^{20} = +\,46{,}02^0\ (\pm\,0{,}3^0).$$

Für den optischen Antipoden, das *l*-Leucin-anhydrid, wurde ein etwas geringerer Wert gefunden:

$$[\alpha]_D^{20} = -\,42.9^0.$$

Ich vermute, daß diese Differenz durch wechselnde Mengen eines Racemkörpers verursacht ist, die entweder schon im Dipeptid oder bei der Anhydridbildung entstanden. Es ist eine oft beobachtete Tatsache, daß eine solche Beimengung von Racemkörpern häufig durch Krystallisation schwer zu entfernen ist, und dies erschwert bekanntlich das Arbeiten mit optisch-aktiven Substanzen außerordentlich. Ich halte den höheren Wert des Drehungsvermögens für den wahrscheinlicheren, bin mir aber wohl bewußt, für seine Richtigkeit keine volle Gewähr leisten zu können.

Inaktives α-Bromisocapronylleucin B[1], $Br.CH(C_4H_9).CO.NH.CH(C_4H_9).COOH$.

103 g rohes, trocknes Bromisocapronylleucin, welches ein Gemisch der sogenannten Bromkörper A und B ist[2], werden mit 500 ccm Äther ausgelaugt. Hierbei löst sich der größte Teil des Bromkörpers B. Nach dem Verdampfen des Äthers und Erkalten des öligen Rückstandes krystallisiert der Bromkörper aus. Dieser wird im Vakuumexsiccator getrocknet, dann fein gepulvert und mit 100 ccm Äther ausgelaugt. Die filtrierte Lösung wird eingedampft, auskrystallisieren gelassen, getrocknet, gepulvert, dann mit 50 ccm Äther aufgenommen und wieder abfiltriert. Durch mehrmalige Wiederholung dieser Operation erhält man 14 g eines Produkts, welches bei 115—116° (unkorr.) schmilzt. Durch eine zweite Auslaugung des Rohprodukts und Verarbeitung von Resten, welche bei der ersten Fraktionierung entstehen, erhält man 14 g eines Produkts, welches bei 111—114° (unkorr.) schmilzt. Mithin etwa 55% der Theorie.

Der Schmelzpunkt des Rohprodukts lag zwischen 158° und 163° (unkorr.). Bei der Reinigung mit Äther sank er zunächst auf 108—110° herab, um dann wieder auf 115—116° (unkorr.) zu steigen. Bei weiterem Umkrystallisieren blieb er konstant.

Für die Analyse wurde die Substanz im Vakuumexsiccator getrocknet.

[1]) Siehe Einleitung S. 7.

[2]) E. Fischer, Ber. d. D. Chem. Ges. **37**, 2492 [1905].

0,2025 g Substanz gaben 0,3474 g CO_2 und 0,1334 g H_2O.

0,1800 g Substanz gaben 7,8 ccm Stickgas über 33-prozentiger Kalilauge bei 22° und 762 mm Druck.

0,2217 g Substanz gaben 0,1343 g AgBr.

Ber. für $C_{12}H_{22}O_3NBr$ (308,14):		Gefunden:
C	46,73	46,79 %
H	7,20	7,37 »
N	4,55	4,92 »
Br	25,95	25,78 »

Die Substanz, im Capillarrohr erhitzt, sintert bei 109° und schmilzt bei 115—116° (unkorr.) zu einer klaren Flüssigkeit (korr. 116—117°). Sie löst sich leicht in Alkohol, Essigester, Aceton und Chloroform. $3^1/_2$ Vol.-Teile Äther lösen etwa 1 Teil des Bromkörpers. In kaltem Benzol ist die Verbindung schwer löslich, im Wasser sehr schwer, in Petroläther fast unlöslich. Sie krystallisiert aus heißem Wasser und Äther in schief abgeschnittenen Säulen, welche oft büschelförmig zusammengewachsen sind. (Siehe Tafel S. 38, Fig. 1.)

Durch quantitative Mischung des *d*-α-Bromisocapronyl-*l*-leucin und *l*-α-Bromisocapronyl-*d*-leucin und Umlösen des Gemisches in Äther, erhält man diesen Bromkörper, dessen Schmelzpunkt mit dem inaktiven Bromkörper B ziemlich gut übereinstimmt und bei 119°—120° (uncorr.) liegt.

Durch Umkrystallisation von gleichen Teilen des *d*-α-Bromisocapronyl-*d*-leucins und *l*-α-Bromisocapronyl-*l*-leucins aus wenig heissem Essigester erhält man einen bei 183° (uncorr.) schmelzenden Körper, welcher mit dem früher beschriebenen Bromkörper A [1]) identisch ist.

Inaktives Leucyl-leucin B.

(Racemische Gemisch von *l*-Leucyl-*l*-leucin und *d*-Leucyl-*d*-leucin.)

$$NH_2.CH(C_4H_9).CO.NH.CH\,C_4H_9).COOH.$$

13,4 g inaktives α-Bromisocapronylleucin B werden mit 67 ccm wässrigem 25 prozentigem Ammoniak 7 Tage bei 25°

[1]) E. Fischer. Ber. d. D. Chem. Ges. **37**, 2492 [1904].

stehen gelassen. Die klare Lösung wird dann auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft, dann mit H_2O übergossen und wieder eingedampft. Dann übergiesst man den Rückstand mit Alkohol und dampft wieder auf dem Wasserbad ein. Jetzt verreibt man den Rückstand mit 15 ccm Wasser, um das Bromammonium zu lösen, saugt ab und wäscht zweimal mit je 4 ccm Wasser nach. Zum Schluss wird die schmierige Substanz mit Aether gewaschen, wodurch sie flockig wird. Die Ausbeute beträgt 68—73 % der Theorie.

Das Rohprodukt wird mit 120 vol. Teilen Alkohol aufgekocht, filtriert und diese Lösung auf dem Wasserbad bis zur beginnenden Krystallisation verdampft, um das reine Dipeptid zu erhalten. Aus der filtrierten Mutterlauge wird der Rest durch Einengen auf dem Wasserbade gewonnen.

Zur Analyse wurde die Substanz im Vacuum-Exsiccator getrocknet.

0,2006 g Substanz gaben 0,4330 g CO_2 und 0,1766 g H_2O.

0,1871 g Substanz gaben 18,6 ccm Stickgas über 33 prozentiger Kalilauge bei 20° und 755 mm Druck.

Ber. für $C_{12}H_{24}O_3N_2$ (244.2)		Gefunden:	
C	58,96 %	C	58,87 %
H	9,91 «	H	9,85 «
N	11,47 «	N	11,30 «

Beim Erhitzen im Kapillarrohr färbt sie sich gelb bei 225° und sintert bei 260°, um dann bei 268° (corr.) zu einer roten Flüssigkeit unter geringer Gasentwicklung zu schmelzen. Bei geringer Abkühlung erstarrt die Substanz und schmilzt beim nochmaligen Erhitzen bei derselben Temperatur. Aus heissem Wasser und Alkohol krystallisiert sie in vierseitigen Tafeln, (siehe Tafel, S. 38 Fig. 2.) aus wasserfreiem Methylalkohol nach langem Stehen, in schönen großen sechsseitigen Tafeln. Hydrochlorat und Nitrat krystallisieren in kleinen Prismen. Auch das Kupfersalz ist leicht krystallinisch zu erhalten. Die Substanz löst sich in etwa 50 Teilen Wasser bei 17° Temperatur. In wasserfreiem Methylalkohol ist sie ziemlich leicht löslich.

Durch Umlösen von gleichen Mengen *l*-Leucyl-*l*-leucin und *d*-Leucyl-*d*-leucin aus kochenden Alkohol erhält man das eben beschriebene Dipeptid.

Durch Umkrystallisieren von gleichen Mengen *d*-Leucyl-*l*-leucin und *l*-Leucyl-*l*-leucin aus siedendem Wasser erhielt ich das früher beschriebene Leucyl-leucin A.

(xd+yl)-α-Bromisocapronyl-*l*-leucin. [1])

Nach der schon früher beschriebenen Methode (S. 15) wurde *l*-Leucin mit dem racemischen α-Bromisocapronylchlorid gekuppelt. Hierbei entsteht ein Gemisch von *d*-Bromisocapronyl-*l*-leucin und *l*-Bromisocapronyl-*l*-leucin, wovon man sich durch Krystallisation einer Probe aus siedendem Wasser überzeugen kann. (Siehe Tafel S. 38, Fig. 3.)

Um die optische Drehung der gemischten Bromkörper zu bestimmen, habe ich das Rohprodukt aus 15 Vol. Teilen siedendem Benzol umkrystallisiert. Die ausgefällte Substanz wurde 2 Stunden lang bei 92° getrocknet und die optische Drehung in Essigester bestimmt:

0,7000 g Substanz; Gesamtgewicht der Lösung 6,9379 g; $d\,\frac{20}{4} = 0{,}926$; Drehung in 2 dm Rohr bei 20° Natriumlicht 2,09° nach links; mithin

$$[\alpha]_D^{20} = -11{,}18^0\ (\pm 0{,}1^0).$$

Die beiden Substanzen liessen sich durch direkte Krystallisation soweit trennen, daß das *d*-Bromisocapronyl-*l*-leucin rein erhalten werden konnte. Man löst dazu 100 g des Rohproduktes in 200 ccm warmen Essigäther, filtriert und versetzt mit 700 cbm Petroläther. Nach längerem Stehen bei 0° werden die Krystalle abfiltriert und die Mutterlauge durch weitere 600 ccm Petroläther gefällt. Die fraktionierte Abscheidung aus der essigätherischen Lösung durch Petroläther muß dann mehrmals wiederholt werden.

Ich konnte so 13 g (26 % der Theorie) des *d*-α-Bromisocapronyl-*l*-leucins mit $[\alpha]_D^{20} = +14{,}9$ isolieren. Durch nochmaliges Umkrystallisieren dieses Präparates aus Äther stieg

[1]) Diese abgekürzte Bezeichnung bedeutet das Gemisch, welches aus der direkten Synthese aus (*d*+*l*)-α-Bromisocapronylchlorid und *l*-Leucin erhalten wird und aus fast gleichen Teilen des *d*-α-Bromisocapronil-*l*-leucins und *l*-α-Bromisocapronil-*l*-leucins besteht. (Siehe Einleitung S. 6.)

die spezifische Drehung auf denselben Wert, der für das reinste auf anderem Wege gewonnene *d*-α-Bromisocapronyl-*l*-leucin beobachtet worden ist [1]).

Für die optische Bestimmung diente die Lösung in Essigester.

0,8688 g Substanz; Gesamtgewicht der Lösung 8,7467 g; $d\,{}^{20}_{4} = 0{,}926$; Drehung im 2 dm Rohr bei 20° und Natriumlicht 2,99° nach rechts; mithin $[\alpha]_D^{20} = +16{,}2^0$ ($\pm 0{,}1^0$).

Die Analyse gab folgende Zahlen:

0,2126 g Substanz gaben 0,1286 g AgBr.
0,1992 g Substanz gaben 7,9 ccm Stickgas bei 22°, 762 mm Druck.

Ber. für $C_{12}H_{22}O_3NBr$ (308,14)	Gefunden:
Br 25,95 %	25,74 %
N 4,55 »	4,51 »

Das Isomere leicht löslicher *l*-α-Bromisocapronyl-*l*-leucin habe ich auf diesem Wege nicht rein erhalten. Dagegen konnte ich aus dem unreinen Produkt, welches für $[\alpha]_D^{20}$ in Essigester —14,7° bis —16,9° hatte, durch Überführen des Bromkörpergemisches in das Dipeptidgemisch die beiden Peptide durch fraktionierte Krystallisation aus absolutem Alkohol isolieren.

Durch einen späteren Versuch habe ich jedoch erkannt, daß man die beiden Dipeptide ebenso gut aus dem zunächst erhaltenen rohen Gemisch der beiden Bromkörper (S. 32), nach dem Umkrystallisieren desselben aus 15 Vol. Teilen siedendem Benzol, durch Behandlung mit Ammoniak isolieren kann.

Trennung von *l*-Leucyl-*l*-leucin und *d*-Leucyl-*l*-leucin.

30 g (xd + yl)-α-Bromisocapronyl-*l*-leucin ($[\alpha]_D^{20}$ in Essigester = —11,2°) wurden mit der fünffachen Menge 25prozentigem wässrigem Ammoniak in das (xl + yd)-Leucyl-*l*-leucin wie auf S. 25 angegeben, übergeführt. Nach mehrmaligem Verdampfen im Vacuum mit Alkohol wurde der Rückstand,

[1]) E. Fischer, Ber. d. D. Chem. Ges. **39**, 2918 [1906].

welcher aus einem Gemisch von Bromammonium, *l*-Leucyl-*l*-leucin, *d*-Leucyl-*l*-leucin, einer noch unbekannten ungesättigten Verbindung und ferner sehr wenig unverändertem Bromkörper bestand, in 300 ccm siedendem Alkohol gelöst, filtriert und während einer halben Stunde in einer Kältemischung auf — 15° abgekühlt. In dieser Zeit fielen 6,7 g Dipeptid aus, welche aus fast reinem *l*-Leucyl-*l*-leucin bestanden. Die Verarbeitung der Lauge ist weiter unten beschrieben.

Nach weiterer zweimaliger Umkrystallisation dieser 6,7 g aus 150 Vol. Teilen siedendem Alkohol gab das Dipeptid sehr reines *l*-Leucyl-*l*-leucin. (Siehe Tafel S. 38, Fig. 4.) Die optische Drehung wurde in norm. Natronlauge bestimmt.

Angewandt 0,3980 g Substanz oder 0,3570 g reines Dipeptid. Gesamtgewicht der Lösung = 5,2806; d_4^{20} = 1,041; Drehung im 1 dm Rohr bei 20° und Natriumlicht 0,97° nach links;

$$[\alpha]_D^{20} = -13{,}78^0 \ (\pm\ 0{,}3^0).$$

Dieser Wert stimmt gut überein mit den Werten — 13,36° und — 13,43°, welche früher erhalten wurden[1]).

Durch Überführung dieses Dipeptids in sein Anhydrid[1]) erhielt ich ein *l*-Leucinanhydrid (siehe Tafel S. 38, Fig. 6 und 7), welches in Eisessig folgenden optischen Wert gab:

0,1719 g Anhydrid, Gesamtgewicht der Lösung = 2,7962 g, d_4^{20} = 1,052, Drehung im 1-dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 2,83° nach links; mithin

$$[\alpha]_D^{20} = -43{,}75^0 \ (\pm\ 0{,}4^0).$$

Dieser Wert ist etwa 1° höher als derjenige, welcher schon früher gefunden wurde. Jedoch ist auf S. 29 schon betont worden, daß solche Differenzen vermutlich durch wechselnde Mengen isomerer Körper verursacht werden, welche schon im Dipeptid enthalten waren oder bei der Überführung in das Anhydrid entstanden. Der Wert erreicht jedoch noch nicht denjenigen, welchen ich bei dem optischen Antipoden (*d*-Leucianhydrid $[\alpha]_D^{20} = +48{,}65$) gefunden habe (siehe S. 28).

Um das *d*-Leucyl-*l*-leucin zu isolieren, wurde die zuerst erhaltene alkoholische Lauge (oben Reihe 8) im Vakuum zur

[1]) E. Fischer, Ber. d. D. Chem. Ges. **39**, 2919, 2920 [1906].

Trockne verdampft und der Rückstand mit 400 ccm Alkohol ausgelaugt. Der Rückstand, welcher 2,3 g wog, bestand aus einem Gemisch von *l*-Leucyl-*l*-leucin und *d*-Leucyl-*l*-leucin, was an den Krystallformen zu erkennen war. (S. 38, Fig. 4 und 8.) Die alkoholische Lauge wurde wieder im Vakuum verdampft und der Rückstand mit 25 ccm Wasser verrieben, um das Bromammonium aufzunehmen, dann wurde abfiltriert und die zurückgebliebene Substanz mit wenig Wasser gewaschen. Der Rückstand wog nur 3,7 g und bestand hauptsächlich aus *d*-Leucyl-*l*-leucin. Aus der Lauge wurde noch 6,2 g Dipeptid gewonnen durch Verdampfen des Wassers im Vakuum, Zerreiben des Rückstandes mit 20 ccm Wasser und 20 ccm Äther. In dem Wasser löste sich das Bromammonium, im Äther die vorher erwähnte ungesättigte Verbindung und noch unveränderter Bromkörper. Das ganze wurde auf der Nutsche abgesaugt und der Rückstand mit wenig Wasser gewaschen. Im ganzen habe ich 18,9 g Dipeptid erhalten oder 74 % der Theorie.

Die zwei letzten Fraktionen 3,7 g und 6,2 g wurden zusammen aus 25 Vol. Teilen siedendem Alkohol umkrystallisiert; nach drei Tagen fiel das *d*-Leucyl-*l*-leucin sehr rein aus. Die optische Drehung wurde wie früher (S. 19) in normaler Salzsäure bestimmt.

Angewandt 1,0265 g Sbst. oder 0,9650 g reines Dipeptid, Gesamtgewicht der Lösung = 10,2741 g, $d_4^{20} = 1{,}024$, Drehung im 2-dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht 13,88° nach links. Mithin

$$[\alpha]_D^{20} = -72{,}15^\circ \ (\pm 0{,}1^\circ).$$

Das auf anderem Wege erhaltene *d*-Leucyl-*l*-leucin (S. 17) hatte für $[\alpha]_D^{20} -67.97^\circ$, mithin eine Drehung von etwa 6 % weniger. Ich vermute, daß dieser Unterschied durch wechselnde Mengen racemische oder aktive isomere Dipeptide verursacht ist, welche ich zurzeit nicht fortschaffen konnte, und daß diese Verunreinigungen erst bei einer Fraktionierung, wie eben angegeben, beseitigt wurden.

Bemerkenswert ist es, daß nebenher eine kleine Menge von Leucinanhydrid gebildet wurde, welche aus der letzten

alkoholischen Lauge isoliert wurde. Die Verbindung ist an ihrer Unlöslichkeit in verdünnter Mineralsäure zu erkennen.

Die beiden Dipeptide krystallisieren neben einander in verschiedenen Formen, das *l*-Leucyl-*l*-leucin in zu Rosetten vereinigten Blättchen (S. 38) und das *d*-Leucyl-*l*-leucin in mikroskopisch feinen, langen Nadeln. Diese Tatsache habe ich mir zu Nutzen gemacht, bevor ich die optische Drehung untersuchte. Auch ist das *l*-Leucyl-*l*-leucin in heißem Alkohol schwerer löslich und krystallisiert beim Erkalten sofort aus, während das *d*-Leucyl-*l*-leucin in heißem Alkohol leichter löslich ist und erst nach 10—50 Stunden langem Stehen ausfällt.

Bei dem *d*-Alanyl-*d*-alanin, gemischt mit *l*-Alanyl-*d*-alanin[1]) scheinen ähnliche Verhältnisse vorzuliegen insofern, als das *d*-Alanyl-*d*-alanin bei Gegenwart von *l*-Alanyl-*d*-alanin in Alkohol schwerer löslich ist und leichter auskrystallisiert wie das *l*-Alanyl-*d*-alanin.

In diesen beiden Fällen haben die beiden asymetrischen Kohlenstoffatome der betreffenden leichter krystallisierenden Dipeptide dieselbe Konfiguration. Sollte sich die gleiche Tatsache bei den andern Dipeptiden übereinstimmend erweisen, so würde diese Methode vermutlich eine sehr brauchbare für den Aufbau der künstlichen, aktiven Peptide sein.

Hydrolyse des *d*-Leucyl-*l*-leucin durch 10-prozentige Salzsäure.

Das Dipeptid hatte in normaler Salzsäure ein spezifisches Drehungsvermögen ($[\alpha]_D^{20}$) von $-72{,}45^0$.

Die Hydrolyse wurde in einem Kölbchen am Rückflußkühler vorgenommen und die Lösung in kochendem Wasser erwärmt. Die Temperatur des Wassers, durch den Barometerstand bestimmt, lag zwischen 99^0 und 100^0.

1,1442 g gewogenes Dipeptid = 1,0755 g reines Dipeptid, Gesamtgewicht der Lösung = 11,5562 g. Berechnet für d_4^{20}

[1]) E. Fischer und A. Schulze, Ber. d. D. Chem. Ges. **40,** 954 [1907].

= 1,057; Drehung im 2-dm-Rohr bei 20° und Natriumlicht = 14,52° nach links. Mithin

$$[\alpha]_D^{20} = \text{etwa } -73{,}80.$$

Verlauf der Hydrolyse.

	Abgelesene Drehung im 1-dm-Rohr	Peptid, hydrolysiert
0 Stunden	— 7,26°	0,0%
1 »	— 6,20°	14,6 »
2½ »	— 5,01°	31,0 »
4½ »	— 3,70°	49,0 »
7 »	— 2,58°	64,5 »
10 »	— 1,50°	79,3 »
13 »	— 0,85°	88,3 »
16 »	— 0,47°	93,5 »
19½ »	— 0,30°	95,9 »
26 »	— 0,12°	98,4 »
32 »	— 0,05°	99,3 »

Die graphische Darstellung des Verlaufes der Hydrolyse gibt eine regelmäßige Kurve.

Hydrolyse des *d*-Leucyl-*l*-leucins durch 10 % HCl.

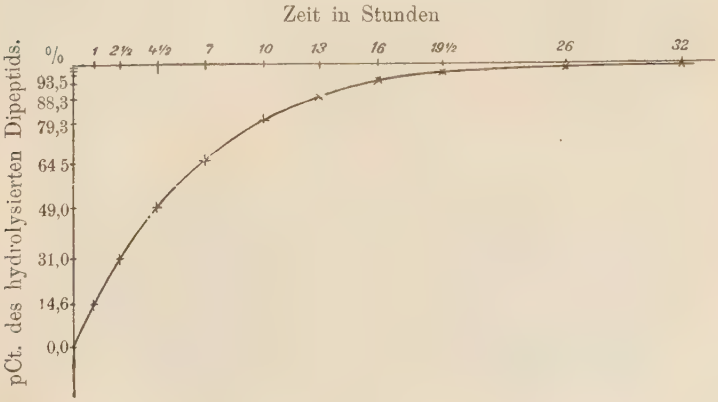


Fig. 1. α-Bromisocapronylleucin inaktiv B aus Wasser (S. 29).
» 2. Leucyl-leucin inaktiv B aus Alkohol (S. 30).
» 3. Synthetisches Gemisch von *d*-α-Bromisocapronyl-*l*-leucin und *l*-α-Bromisocapronyl-*l*-leucin aus heißem Wasser (S. 32).
» 4. *l*-Leucyl-*l*-leucin aus heißem Alkohol (S. 34).
» 5. *d*-Leucyl-*d*-leucinhydrochlorat aus konzentrierter salzsaurer Lösung (S. 26).
» 6. *l*-Leucinanhydrid aus heißem Wasser (S. 34).
» 7. *l*-Leucinanhydrid aus heißem Alkohol (S. 34).
» 8. *d*-Leucyl-*l*-leucin aus heißem Alkohol (S. 17 u. 35).
» 9. *d*-Leucyl-*l*-leucinhydrochlorat aus konzentrierter salzsaurer Lösung (S. 17 u. 35).
» 10. *trans*-Leucinanhydrid aus heißem Alkohol (S. 19 u. 23).

Folgende Photographien zeigen die Krystallformen der dargestellten Verbindungen.

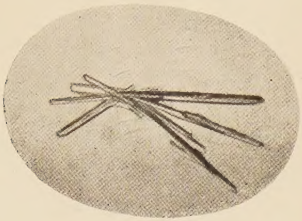


Fig. 1.

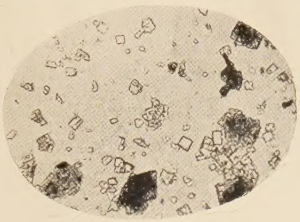


Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 5.

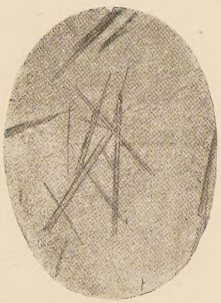


Fig. 6.

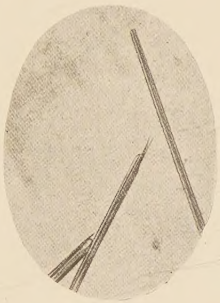


Fig. 7.

Fig. 8.

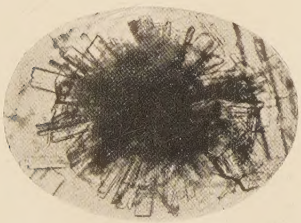


Fig. 9.

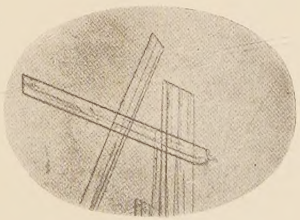


Fig. 10.

Der experimentelle Teil der vorliegenden Arbeit wurde im I. Chemischen Institut der Universität Berlin im Juli 1905 begonnen und im März 1907 beendet.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Geh.-Regierungsrat Prof. Dr. Emil Fischer meinen ergebenen Dank auszusprechen für die Anregung zu der obigen Arbeit, sowie für die liebenswürdige und wertvolle Unterstützung, die er mir im Laufe der Arbeit zuteil werden ließ.

Lebenslauf.

Geboren bin ich Arthur Heinrich Koelker am 17. März 1883 zu Toledo, Ohio, Vereinigte Staaten von Amerika, als Sohn des Kaufmanns Wilhelm Koelker und seiner Frau.

Mein Glaubensbekenntnis ist protestantisch. Nach Absolvierung der „Toledo High School“ zu Toledo, Ohio, welche ich mit dem Reifezeugnis im Juli 1902 verließ, wurde ich im Herbst an der Königlichen Universität zu Berlin immatrikuliert, wo ich bis heute verblieb. Ich beschäftigte mich mit dem Studium der Naturwissenschaften, besonders Chemie. Im Juli 1905 bestand ich am I. Chemischen Institut das organische Verbandsexamen. Meine Promotionsprüfung bestand ich am 16. Januar 1908.

Ich besuchte die Vorlesungen und Uebungen folgender Herren Professoren und Dozenten: E. Fischer, van't Hoff, Gabriel, Klein, Riehl, Stock, Warburg, Wichelhaus.

Allen meinen hochverehrten Lehrern bin ich zu großem Dank verpflichtet.